

ความสำคัญของ Probiotics ต่อการแพทย์

พีร์ เหมะรัชตะ*

Hemarajata P. Medical importance of probiotics. Chula Med J 2008 May-Jun; 52(3): 193 - 204

Probiotics are living microbes that would be beneficial to the body of their host if supplemented in adequate amounts. Recently, there are reliable evidences showing the efficacy of probiotics in preventing and relieving symptoms of many gastrointestinal infections. Moreover, studies have shown that probiotics confer immunomodulatory effects and might have promising roles in the treatment of allergy. This article provides a comprehensive introduction to the principles of probiotics and some significant studies that have helped reveal their intricate mechanisms and their preventive and therapeutic efficacies, along with trends toward future studies.

Keywords: Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Intestinal microbiota, Gastrointestinal infection, Allergy.

Reprint request : Hemarajata P. Department of Microbiology, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. December 15, 2007.

**พีร์ เหมะรัชตะ. ความสำคัญของ Probiotics ต่อการแพทย์. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2551
พ.ศ - ม.ย; 52(3): 193 - 204**

Probiotics คือ จุลชีพมีชีวิตที่ให้เสริมเข้าไปจากภายนอกร่างกาย ในปริมาณที่เพียงพอ และก่อให้เกิด ผลดีต่อร่างกาย ปัจจุบันมีหลักฐานการศึกษาชัดเจนว่า probiotics มีประสิทธิภาพในการป้องกันและลดอาการของโรคติดเชื้อในทางเดินอาหารได้ นอกจากนี้ อาจมีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะภูมิแพ้ เสริมสร้างการพัฒนากระบวนการภูมิคุ้มกัน ตลอดจนการรักษาและป้องกันโรคต่าง ๆ อีกหลายโรค อย่างไรก็ตาม probiotics ยังเป็นที่สนใจของวงการแพทย์ไทยอยู่ค่อนข้างน้อย และยังไม่เป็นที่รู้จักแพร่หลายในด้านประสิทธิภาพในการป้องกันและรักษาโรคต่าง ๆ บทความนี้จะนำเสนอพื้นฐานความรู้ และหลักการสำคัญเกี่ยวกับ intestinal microbiota และ probiotics รวมถึงการศึกษาวิจัยที่มีนัยสำคัญหลาย ๆ ผลงานที่แสดงกลไกอันซับซ้อนและประสิทธิภาพของ probiotics ทั้งในแง่ของการรักษาและป้องกันโรคที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขต่าง ๆ ในมนุษย์ ตลอดจนแนวทางการศึกษา probiotics ในอนาคต

คำสำคัญ : โพรไบโอติกส์, 프리ไบโอติกส์, ซินไบโอติกส์, จุลชีพในทางเดินอาหาร, โรคติดเชื้อในทางเดินอาหาร, โรคภูมิแพ้

ร่างกายของมนุษย์ โดยเฉพาะในระบบทางเดินอาหาร เต็มไปด้วยจุลินทรีย์มากมาย พบว่าอัตราส่วนจำนวนเซลล์จุลินทรีย์ต่อเซลล์ของมนุษย์นั้นเท่ากับ 10:1⁽¹⁾ จากการศึกษาสิ่งมีชีวิตชนิดต่าง ๆ พบว่า จุลชีพกับสิ่งมีชีวิตที่เป็น host ได้มีวิวัฒนาการร่วมกันเป็นเวลานานกว่า 800 ล้านปี^(1,2) ก่อนจะคลอด ทารกจะอยู่ในสภาวะปราศจากเชื้อ จนเมื่อคลอดออกมาสู่โลกภายนอก จุลชีพก็จะเริ่มเข้าไปตั้งถิ่นฐานในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ซึ่งในแต่ละส่วนจะมีจุลินทรีย์จำเพาะเพียงบางชนิดที่อาศัยอยู่หนาแน่น เช่น *E.coli* ในลำไส้ใหญ่ หรือ *Lactobacilli* ในช่องคลอด เป็นต้น ถ้าจุลินทรีย์กลุ่มใดสามารถดำรงชีวิตในสภาวะนั้น ๆ และสามารถสร้างคุณประโยชน์บางประการให้แก่สิ่งมีชีวิตที่มันอาศัยอยู่ได้ ก็จะดำเนินเข้าสู่สมดุล และก่อให้เกิด symbiotic relationship กับสิ่งมีชีวิตนั้น ๆ

1. องค์ประกอบของสมดุลในระบบทางเดินอาหาร

ทางเดินอาหารของมนุษย์เป็นระบบนิเวศน์ที่มีองค์ประกอบใหญ่ ๆ สามประการ คือจุลินทรีย์ ชนิดต่าง ๆ เซลล์เยื่อทางเดินอาหาร (GI epithelium) และเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย องค์ประกอบทั้งสามมีความสัมพันธ์กันอย่างลึกซึ้ง ทั้งในแง่ความสัมพันธ์กับมนุษย์และความสัมพันธ์ระหว่างจุลินทรีย์ต่าง ๆ ด้วยกันเอง องค์ประกอบเหล่านี้จะต้องอยู่ร่วมกันเป็นสมดุล ทั้งในแง่ของโครงสร้างและการทำงาน ร่างกายของเราจึงจะเป็นปกติ หากสมดุลนี้เสียไป จะทำให้การทำงานของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ และทำให้เกิดพยาธิสภาพตามมาได้

1.1 จุลชีพ

ในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์มีจุลินทรีย์อาศัยอยู่มากมาย โดยเฉพาะในลำไส้ใหญ่⁽³⁾ และเกือบทั้งหมดเป็น anaerobic microorganisms (ประมาณ 97%) จุลชีพที่จะอยู่ในทางเดินอาหารจะต้องมีคุณลักษณะพิเศษทั้งในด้านการแสวงหาพลังงาน การแบ่งตัวและการยึดเกาะกับเยื่อทางเดินอาหาร ตลอดจนสามารถหลบหลีกกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ เพื่อที่จะสามารถดำรงเผ่าพันธุ์ในทางเดินอาหารของมนุษย์ได้อย่างต่อเนื่อง⁽⁴⁾

ในการศึกษาความหลากหลายของชนิดจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารของมนุษย์ พบว่าแม้องค์ประกอบของชนิดจุลินทรีย์โดยทั่วไปจะคล้ายคลึงกัน แต่ก็ยังมีความแตกต่างระหว่างบุคคลอยู่บ้าง ขึ้นกับปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่นวิธีการคลอดของทารก อนามัยและความเป็นอยู่ อาหารการกินและยา เป็นต้น และยังขึ้นกับปัจจัยทางพันธุกรรมของมนุษย์แต่ละคนอีกด้วย^(5,6) ในทางเดินอาหารของผู้ใหญ่โดยทั่วไปจะพบ Eubacteria เพียงสอง Division เท่านั้น คือ Bacteroidetes และ Firmicutes และมี Archae อยู่เพียงสปีชีส์เดียวคือ *Methanobrevibacter smithii*⁽⁷⁾ โดยส่วนใหญ่จะเป็นเชื้อในกลุ่ม anaerobes เช่น *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. และ *Eubacterium* spp.⁽⁸⁾

1.2 เซลล์เยื่อบุลำไส้

เซลล์เยื่อบุลำไส้ เป็นโครงสร้างสำคัญที่ป้องกันไม่ให้เชื้อภายในท่อทางเดินอาหารรุกรานเข้ามาก่อโรคในมนุษย์ โดยเป็นทั้งด้านทางกายภาพ (physical barrier) และยังสร้างภูมิคุ้มกันต้านทานจุลินทรีย์โดยกำเนิด ในหลายรูปแบบ ได้แก่ lysozymes, defensins⁽⁹⁾ antimicrobial peptides และ antibodies^(10,11) ตลอดจน mediators และ cytokines ต่าง ๆ เป็นต้น⁽¹²⁾ ในเซลล์เยื่อบุลำไส้พบว่ามีระบบตรวจจับ bacterial sensing ที่ซับซ้อน โดยผ่านระบบของ Toll-like receptors ชนิดต่าง ๆ ซึ่งจะกระตุ้นให้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงได้หลากหลาย⁽¹³⁾ เช่น กระตุ้นการดูดซึมสารอาหาร การสร้างหลอดเลือดใหม่ การกำจัดสารพิษ รวมไปถึงการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันต้านทานโดยกำเนิด ด้วย^(14,15) หากกลไกของ bacterial sensing นี้เสียไป จะส่งผลให้ระบบทางเดินอาหารเสี่ยงต่อการเกิดการอักเสบและเกิดพยาธิสภาพต่าง ๆ ได้⁽¹⁶⁾

1.3 เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันในลำไส้

ระบบภูมิคุ้มกันในลำไส้เป็นองค์ประกอบสำคัญของระบบนิเวศภายในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์ โดยจะมีกระบวนการ active sampling ของ antigen อยู่ตลอดเวลา^(17,18) ซึ่งในการพัฒนาของระบบนี้ จำเป็นจะต้องอาศัยบทบาทของจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารมาเกี่ยวข้องด้วยอย่างมาก⁽¹⁹⁾ โดยในเด็กทารกแรกเกิด หรือในหนูที่ไม่มี

แบคทีเรียในทางเดินอาหารเลย พบว่าระบบภูมิคุ้มกันของเยื่อทางเดินอาหารพัฒนาได้ไม่สมบูรณ์ อาทิ Payer's patch มีขนาดเล็ก และปริมาณ IgA secretory plasma cells ใน lamina propria ก็น้อยกว่าในหนูปกติอีกด้วย^(20,21) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่าจุลชีพในทางเดินอาหารมีบทบาทสำคัญในการเกิด immunomodulation ต่อระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ ผ่าน molecular crosstalk และการสร้าง chemical messengers ต่าง ๆ เช่น cytokines, growth factors, local hormones และผลผลิต เครื่องช่วยอณูโมเลกุลของ arachidonate metabolism หลายชนิดอีกด้วย⁽²²⁾

2. Probiotics, Prebiotics และ Synbiotics

2.1 Probiotics (แปลว่า "For life") คือจุลชีพมีชีวิตที่คัดเลือกลงจากสายพันธุ์ที่มีอยู่แล้วในลำไส้ของมนุษย์ที่แข็งแรงดี โดยจะให้เสริมเข้าไปจากภายนอกร่างกาย ในปริมาณที่เพียงพอ เพื่อไปสู่ระบบทางเดินอาหาร และเข้าไปเจริญตั้งรกรากในลำไส้ ทำหน้าที่เสมือนกับเป็นสมาชิกของ gut microbiota และก่อให้เกิด microbial activity อันจะเป็นผลดีต่อร่างกายหลายประการ ซึ่งโดยส่วนใหญ่ มักจะเป็นจุลชีพในกลุ่ม lactobacilli หรือ bifidobacteria ในปัจจุบัน มีหลักฐานการศึกษาในคนหรือสัตว์ทดลองพบว่า probiotics มีบทบาทสำคัญก่อให้เกิดผลดีต่อร่างกายหลายประการ อาทิ⁽²³⁾

1. การลดจำนวนหรือกำจัดจุลชีพก่อโรค
2. การลดหรือกำจัดสารพิษ หรือสารก่อมะเร็ง
3. การส่งเสริมให้เกิด apoptosis ของ premalignant cells
4. การสร้างสารต่างๆ เช่น สารอาหาร, vitamins (Vit K, Folic acid, Niacin, Thiamine, Riboflavin, B-complex vitamins)⁽²⁴⁾, antioxidants, growth factors, coagulation factors ให้แก่ร่างกาย และเสริมสร้างการดูดซึมสารอาหารบางชนิด เช่น เกลือแร่⁽²⁵⁾
5. การกระตุ้น innate และ adaptive immune response

6. การเปลี่ยนแปลงทาง metabolic อื่น ๆ เช่น ลด serum cholesterol⁽²⁶⁾ เป็นต้น

ปัจจุบันการใช้ probiotics ในการรักษาทางคลินิกยังเริ่มต้นมาได้ไม่นานนัก โรคที่มีการศึกษาผลการรักษาโดยใช้ probiotics มากที่สุดในปัจจุบัน คือ โรคท้องร่วง ไม่ว่าจะเป็น infectious หรือ antibiotic-associated diarrhea คิดเป็นประมาณ 22 % ของการศึกษาเรื่อง probiotics ทั้งหมด ตั้งแต่ปี 1980 ถึง 2004⁽²⁷⁻²⁹⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรค acute rotavirus diarrhea ในเด็ก แต่อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาที่พบว่า probiotics มี immunomodulation potential ทำให้ปัจจุบันมีแนวทางการศึกษาใหม่ ๆ เกิดขึ้นมากมาย ในการที่จะนำ probiotics มาใช้ในการป้องกันและรักษาภาวะ allergic, infectious หรือ inflammatory condition ต่าง ๆ⁽³⁰⁾

2.2 Prebiotics คือสารอาหารที่ร่างกายมนุษย์ไม่สามารถย่อยสลายและดูดซึมได้ด้วยตนเอง แต่จุลชีพบางชนิดที่อยู่ภายในทางเดินอาหารจะสามารถหมักสารเหล่านี้ได้ ทำให้จุลชีพเหล่านั้นเจริญเติบโตและตั้งรกรากได้ดีขึ้น จึงเป็นประโยชน์แก่มนุษย์ซึ่งเป็น host ด้วย⁽²³⁾ ส่วนใหญ่สารที่นำมาใช้มักเป็นใยอาหารธรรมชาติจากพืชที่มี oligosaccharides ที่เราย่อยไม่ได้ หรือคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อนชนิดอื่น ซึ่งจะช่วยลดอาการท้องผูก ช่วยรักษาสมดุลน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย และช่วยในการดูดซึมแร่ธาตุบางชนิด เช่น แคลเซียม แมกนีเซียม เหล็ก และสังกะสีอีกด้วย⁽³⁰⁾

2.3 Synbiotics คือการนำ specific probiotic organism มาใช้ร่วมกับ specific prebiotics เพื่อทำให้จุลชีพที่เป็น probiotic นั้นเจริญเติบโต และทำหน้าที่ได้ดียิ่งขึ้นในลักษณะของ synergistic effect⁽³⁰⁾

เห็นได้ว่า เมื่อพิจารณาแนวความคิดดังกล่าวในเบื้องต้น เชื่อได้ว่า probiotic, prebiotic และ synbiotic น่าจะเป็นแนวทางที่นำไปสู่การสร้างเสริมป้องกันสุขภาพและการรักษาโรคต่าง ๆ ได้มากมาย ตลอดจนในปัจจุบันเทคโนโลยีทางชีวโมเลกุล ตลอดจนเทคนิคและอุปกรณ์ในการเพาะเลี้ยงเชื้อได้พัฒนาไปมาก อันจะเปิดโอกาสให้

การศึกษา probiotic, prebiotic และ synbiotic ได้ก้าวข้ามขีดจำกัดที่เคยมีมาในอดีต และอาจนำไปสู่ความก้าวหน้าทางการแพทย์และสาธารณสุขได้ในเวลาอันใกล้

สรุปการศึกษาการนำ probiotics ไปใช้ประโยชน์ในโรคต่าง ๆ

1. Infectious diarrhea และโรคติดเชื้อในระบบทางเดินอาหารอื่น ๆ

ในด้านประสิทธิภาพของ probiotics ในการรักษาอาการท้องร่วงนั้น Meta-analysis ของ Cochrane review ในปี 2003 ได้วิเคราะห์การศึกษา 23 ผลงาน รวมจำนวนผู้ป่วย 1917 ราย พบว่า เมื่อใช้ probiotics ร่วมรักษา สามารถลดความเสี่ยงต่อท้องร่วงได้ถึง 3 วัน (relative risk = 0.66) โดยช่วงเวลาที่มีอาการท้องร่วงโดยเฉลี่ยเท่ากับ 30.5 ชั่วโมง⁽³¹⁾ ในกรณี acute rotavirus diarrhea พบว่าได้ผลดีเป็นพิเศษ โดยสามารถลดช่วงเวลาท้องร่วงลงได้ถึง 38.1 ชั่วโมง^(32,33) การศึกษาอีกผลงานในปี 2000 ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 – 36 เดือนที่มีอาการท้องร่วงเฉียบพลัน โดยให้การรักษาเป็น ORS ร่วมกับ *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (LGG) และเปรียบเทียบผลการรักษาในกลุ่มที่ได้ ORS ร่วมกับ placebo พบว่า สามารถลดระยะเวลาของอาการท้องร่วงในผู้ป่วยที่เป็น rotaviral infection ลงได้จาก 77 ± 42 ชั่วโมง เป็น 56 ± 17 ชั่วโมง รวมถึงลดระยะเวลาที่ต้องอยู่ในโรงพยาบาลด้วย⁽³⁴⁾ นอกจากนี้ ใน meta-analysis ในปี 2002 ซึ่งวิเคราะห์การศึกษา 18 ผลงาน ก็สรุปว่า การใช้ probiotics สามารถลดระยะเวลาท้องร่วงในเด็กลงได้ประมาณ 1 วัน⁽³⁵⁾ ผลดีที่เกิดขึ้นจากการรักษาคาดว่าเป็นเพราะ probiotics กระตุ้นให้เกิดการสร้าง intestinal mucin ซึ่งทำหน้าที่ปกป้องเยื่อบุลำไส้ และยังช่วยป้องกันไม่ให้เกิด secondary urease-producing bacterial overgrowth ตามหลังการเกิด viral diarrhea ซึ่งเป็นสาเหตุให้อาการท้องร่วงยาวนานมากขึ้น⁽³⁶⁾ นอกจากนี้ยังตรวจพบว่ามี rotavirus-specific IgA secreting cells และ serum IgA level สูงขึ้นในช่วง convalescent stage ภายหลังจากการรักษาด้วย *Lactobacillus* GG อีกด้วย⁽³⁷⁾

2. Antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* colitis

Meta-analysis 2 ผลงานในปี 2002 พบว่าการใช้ probiotics ในการป้องกันการเกิด AAD สามารถลดอัตราการเกิดโรคดังกล่าวได้ถึงประมาณ 60 % โดยจุลินทรีย์ชนิดที่พบหลักฐานว่ามีประสิทธิภาพคือ *S. boulardii* ในผู้ใหญ่ และ *Lactobacillus* GG ในเด็ก^(38,39) ส่วนการใช้ probiotics ใน *C. difficile* colitis นั้นมีหลักฐานสนับสนุนค่อนข้างมาก โดยเฉพาะการใช้ *S. boulardii* โดยในแง่ของการป้องกัน ได้มีการศึกษาในผู้ใหญ่ 138 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ พบว่าในกลุ่มที่ได้ probiotics ควบคุมแล้วเกิดมีอาการท้องร่วงเกิดขึ้น เมื่อตรวจอุจจาระผู้ป่วยในกลุ่มนี้แล้วพบว่ามี *C. difficile* toxin เพียง 2.9 % ในขณะที่กลุ่ม placebo พบว่ามี toxin ถึง 7.25 %⁽⁴⁰⁾ ในแง่ของการป้องกันการเกิดโรคซ้ำ ได้มีการศึกษาในผู้ใหญ่ที่มี recurrent *C. difficile* infection ที่ได้ยาปฏิชีวนะ พบว่าสามารถลดการเกิดโรคซ้ำได้ จาก 64.7 % เป็น 34.6 %⁽⁴¹⁾ สำหรับกลไกในการต้านเชื้อ *C. difficile* นั้นเชื่อว่า *S. boulardii* สามารถสร้าง 54 kDa-protease ซึ่งสามารถ cleave toxin A และ B ได้ และทำให้ toxin เหล่านั้นไม่สามารถจับกับ receptor บนเซลล์เยื่อบุลำไส้ได้⁽⁴²⁾

3. *Helicobacter pylori* infection

มีการศึกษาเกี่ยวกับผลของ probiotics ต่อการติดเชื้อ *H. pylori* ในกระเพาะอาหาร โดยใช้ *Lactobacillus acidophilus* ซึ่งสามารถทนต่อภาวะที่เป็นกรดในกระเพาะอาหารได้ พบว่า สามารถลดอัตราการตรวจ breath test ได้ผลบวก และพบว่าความหนาแน่นของเชื้อ *H. pylori* ในกระเพาะอาหารก็ลดลงอีกด้วย^(43,44) คาดว่าเป็นผลมาจากการผลิต short-chain fatty acids และ bacteriocins ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง *H. pylori* ตลอดจนการหลังสารบางชนิดที่ยับยั้งการอักเสบและ apoptosis ที่เกิดจากการติดเชื้อได้ นอกจากนี้ ยังเชื่อว่า probiotics สามารถเสริมสร้างประสิทธิภาพของ gastric mucosal barrier function ทำให้พยาธิสภาพในกระเพาะอาหารลดลงได้อีกด้วย ในด้านประสิทธิภาพในการรักษา พบว่าการให้ probiotics ควบคู่ไปกับ eradication treatment จะทำให้อัตราการ

clearance ของเชื้อเพิ่มมากขึ้น และสามารถลดผลข้างเคียงของ antibiotic ที่ใช้ได้อีกด้วย⁽⁴⁵⁾

4. Necrotizing enterocolitis

ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในแง่ของการป้องกันการเกิดภาวะ NEC ในเด็กทารกที่คลอดก่อนกำหนด โดยพบว่าจุลินทรีย์ในกลุ่ม *Bifidobacterium* spp. และ *Lactobacillus* spp. สามารถป้องกันการเกิด NEC ในทารกได้ และเมื่อเกิดโรคขึ้นแล้วก็ช่วยยังลดความรุนแรงและลดการเกิดภาวะ sepsis ได้^(46,47) นอกจากนี้ ยังพบว่า การให้ probiotics ยังช่วยเพิ่ม feeding tolerance ในเด็กที่คลอดก่อนกำหนดได้ด้วย⁽⁴⁸⁾

5. Allergic diseases (AD)

โรคที่ปัจจุบันมีข้อมูลมากที่สุดคือโรค food-sensitized atopic eczema ตัวอย่างการศึกษาที่เป็น randomized-controlled trial ชั้นแรก ทำในผู้ป่วยเด็กอายุ 2.5 – 15.7 ปี จำนวน 27 ราย ที่เป็น atopic eczema และมีภาวะ cow's milk allergy ร่วมด้วย โดยให้ดื่มนมที่เป็น extensively hydrolyzed whey formula (eHF) ร่วมกับ LGG เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้แต่ eHF อย่างเดียว หลังเริ่มทดลองได้ 1 เดือน ในกลุ่มที่ได้ LGG พบว่า median SCORAD scores ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ LGG⁽⁴⁹⁾ ผู้วิจัยกลุ่มเดียวกันนี้ได้ศึกษาอีกชิ้นหนึ่งในทารกที่เลี้ยงด้วยนมมารดาเพียงอย่างเดียวจำนวน 27 ราย ซึ่งทุกรายมี mild/moderate eczema (medial SCORAD 16) โดยเปลี่ยนให้ทารกแต่ละรายได้รับ eHF ร่วมกับ LGG หรือ *B. lactis* Bh-12 หรือได้แต่ eHF อย่างเดียว ผลการศึกษาพบว่า หลังจาก 2 เดือน กลุ่มที่ได้ eHF อย่างเดียว ไม่มีการเปลี่ยนแปลง SCORAD แต่กลุ่มที่ได้ probiotics พบว่า scores ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเวลาผ่านไป 6 เดือน พบว่าทั้งสองกลุ่มมี overall median SCORAD score เท่ากับ 0 ซึ่งทำให้สรุปได้ว่า การได้ probiotic supplementation น่าจะมีบทบาทในการช่วยให้การรักษาด้วย conventional treatment ได้ผลรวดเร็วขึ้น⁽⁵⁰⁾

สำหรับด้านการป้องกันการเกิด AD นั้น ได้มีการศึกษาในหญิงมีครรภ์ที่มีประวัติ AR, asthma หรือ

atopic eczema ของตนเอง สามี หรือบุตรคนก่อนหน้านี้ โดยให้รับประทาน LGG ขนาด 2×10^{10} CFU ต่อวัน ในช่วง 2-4 สัปดาห์สุดท้ายของการตั้งครรภ์ หลังจากคลอดแล้วหากจะเลี้ยงลูกด้วยนมมารดาก็ให้รับประทานต่อเนื่องไปแต่หากจะให้นมผสมก็ให้เสริมกับทารกโดยตรงในขนาด 1×10^{10} CFU ต่อวัน จนกระทั่งทารกอายุได้ 6 เดือน พบว่าเมื่อเวลาผ่านไป 2 ปี การได้รับ probiotics สามารถลดอัตราการเกิด chronic relapsing atopic eczema ได้ถึง 50 % โดยเฉพาะในรายที่มารดารับประทาน probiotics และเลี้ยงบุตรด้วยนมของตนเองควบคู่กันไป จะสามารถลดอัตราเสี่ยงลงได้มากกว่ารายที่ได้รับ probiotics โดยตรง (68 % และ 34 % ตามลำดับ)⁽⁵¹⁾

ส่วนในเรื่องของ food allergy และ allergic airways diseases พบว่ายังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันประสิทธิภาพในการรักษาหรือบรรเทาโดยตรง แต่ข้อมูลจากการศึกษาชิ้นหนึ่งกล่าวว่า การให้ probiotics สามารถลดการอักเสบของทางเดินอาหารและลด intestinal permeability ได้^(49,52) ซึ่งอาจทำให้ลด systemic exposure ต่ออาหารที่เป็น allergen และทำให้เกิด oral และ airway tolerance ได้มากขึ้น⁽⁵³⁾ ตลอดจนสามารถยับยั้ง allergen-specific T-cell responses ได้อีกด้วย⁽⁵⁴⁾

โรคอื่นๆ ที่มีการศึกษา

Crohn's disease และ ulcerative colitis จัดเป็นโรคที่รักษาให้อาการทุเลาได้ยาก แต่จากปัจจุบัน ได้เริ่มมีการศึกษาการใช้ probiotics บ้างแล้ว โดยพบว่า อาจช่วยให้ gut barrier function ในผู้ป่วยเด็กดีขึ้น ซึ่งน่าจะทำให้การอักเสบลดลงได้บ้าง⁽⁵⁵⁾ และมี sigmoidoscopy score ต่ำว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญ อีกทั้งระดับการ transcription ของ epithelial-related immune markers เช่น human beta defensins (hBDs), TNF- α , IL-1 α ซึ่งเป็นสาเหตุของการอักเสบ ก็ลดลง⁽⁵⁶⁾ Irritable bowel syndrome (IBS) จัดเป็น functional bowel disease ที่สำคัญ แต่ยังไม่ทราบพยาธิสรีรวิทยาของโรคเท่าที่ควร อย่างไรก็ตาม มีการตรวจพบว่าในผู้ป่วย IBS มี low-grade mucosal inflammation และ immune activation

ต่างจากในคนปกติ⁽⁵⁷⁾ และมักมีภาวะ bacterial overgrowth ภายในลำไส้⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾ เชื่อว่า การใช้ probiotics น่าจะช่วยลดการอักเสบที่เกิดขึ้นในระดับต่าง ๆ ได้ สร้างสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ และช่วยบรรเทาอาการปวดท้องและ bowel habit alteration ในผู้ป่วยได้⁽⁵⁷⁾

ใน Chronic liver disease พบว่าการใช้ probiotics สามารถลดปริมาณของ blood ammonia และ pathogenic flora ในลำไส้ เช่น pathogenic *E. coli* และ *Staphylococcus* species ได้ ร่วมกับมี Child-Turcotte-Pugh functional class ดีขึ้น⁽⁶¹⁾

ใน Infantile colic พบว่า การให้ *L. reuteri* สามารถลดการเกิด colic ใน breastfed infants ได้ เมื่อเทียบกับการให้ simethicone⁽⁶²⁾

Anticancer effects

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การใช้ lactic acid bacteria บางชนิด ช่วยป้องกันการเกิด การเติบโต และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้⁽⁶³⁾ และในมนุษย์ พบว่าการใช้ probiotics อาจช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด colorectal cancer ได้ เนื่องจากกลไกดังต่อไปนี้⁽⁶³⁻⁶⁵⁾

1. ชัดขวางการเปลี่ยนแปลง procarcinogen เป็น carcinogen
2. เข้าจับหรือ inactivate mutagenic compounds⁽⁶⁶⁾
3. สร้าง antimutagenic compounds⁽⁶³⁾
4. ยับยั้งการเจริญเติบโตของ pro-carcinogenic bacteria และ putrefactive bacteria เช่น coliforms ซึ่งเชื่อว่ามีบทบาทในการเป็น tumor promoters และสามารถสร้าง putative precarcinogens ได้⁽⁶⁷⁾
5. กระตุ้นให้เกิด antitumor effect ขึ้นในร่างกาย เช่น การสร้าง cytokines ชนิดต่าง ๆ (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6 เป็นต้น) รวมถึงกระตุ้น T-cell functions ให้ดีขึ้นด้วย⁽⁶³⁾

อย่างไรก็ตาม ยังมีการศึกษาทดลองโดยตรงอยู่น้อยมากในแง่ประสิทธิภาพในการรักษา มะเร็งในมนุษย์ ในปี 1992 เคยมีการศึกษาการใช้ *L. casei* strain Shirota

ในการป้องกันการ recurrence ของ superficial bladder cancer โดยเริ่มให้ probiotics ดังกล่าว 2 สัปดาห์หลังผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดเอามะเร็งออก พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับ *L. casei* มีอัตราการ recurrence ใน 1 ปี ต่ำว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (57 % และ 83 % ตามลำดับ)⁽⁶⁸⁾ ต่อมาในปี 1995 ผู้วิจัยกลุ่มเดียวกันได้ทำการศึกษาทดลองในผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ขึ้น (125 ราย) ก็พบว่าได้ผลการรักษาในลักษณะเดียวกัน⁽⁶⁹⁾

แนวทางการศึกษา probiotics ในอนาคต

การศึกษาเกี่ยวกับ probiotics ในอนาคตจะมุ่งเน้นที่การศึกษากลไกทางชีวโมเลกุลระหว่างจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารด้วยกันเอง หรือระหว่างจุลินทรีย์กับร่างกายของมนุษย์เอง (microbe-host & microbe-microbe crosstalk) โดยอาศัยเทคโนโลยีทาง genomics และ post-genomic analysis ซึ่งจะช่วยให้สามารถศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรม กลไกการแสดงออกของยีนและปฏิกิริยาของจุลินทรีย์ต่อเนื้อเยื่อ หรือจุลินทรีย์ด้วยกันเองได้ในเวลาอันรวดเร็ว ในระดับปริมาณงานสูง (high-throughput) อันจะนำไปสู่การค้นพบเป้าหมายในการพัฒนาสายพันธุ์ probiotics โดยอาศัยเทคโนโลยีทาง genetic engineering เพื่อที่จะได้นำเชื้อที่มีคุณสมบัติเหมาะสมไปใช้ทางคลินิกในแง่ของการรักษาและป้องกันโรคต่าง ๆ ได้อย่างกว้างขวางมากขึ้น

อ้างอิง

1. Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. EMBO Rep 2006 Oct; 7(10): 956-60
2. Schramm A, Davidson SK, Dodsworth JA, Drake HL, Stahl DA, Dubilier N. Acidovorax-like symbionts in the nephridia of earthworms. Environ Microbiol 2003 Sep; 5(9): 804-9
3. Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. Proc Natl Acad Sci U S A 1998 Jun; 95(12): 6578-83

4. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006 Feb; 124(4): 837-48
5. Zoetendal EG, Akkermans AD, Akkermans van-Vliet WM, de Visser JA, de Vos WM. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis* 2001; 13: 129-34
6. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 Jan; 28(1): 19-25
7. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005 Mar; 307(5717): 1915-20
8. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, Welling GW. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 Jan; 30(1): 61-7
9. McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cell Microbiol* 2001 Jan; 3(1): 1-11
10. Magnusson KE, Stjernstrom I. Mucosal barrier mechanisms. Interplay between secretory IgA (SIgA), IgG and mucins on the surface properties and association of salmonellae with intestine and granulocytes. *Immunology* 1982 Feb; 45(2): 239-48
11. Ouellette AJ. IV. Paneth cell antimicrobial peptides and the biology of the mucosal barrier. *Am J Physiol* 1999 Aug; 277(2 Pt 1): G257-61
12. McCracken VJ, Gaskins H. Probiotics and the immune system. In: Tannock G, ed. *Probiotics a Critical Review*. Norfolk, England: Scientific Press, 1999: 85-111
13. Abreu MT, Arditi M. Innate immunity and toll-like receptors: clinical implications of basic science research. *J Pediatr* 2004 Apr; 144(4): 421-9
14. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, Hansson L, Falk PG, Gordon JI. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001 Feb; 291(5505): 881-4
15. Stappenbeck TS, Hooper LV, Gordon JI. Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 Nov; 99(24): 15451-5
16. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 2004 Jul; 118(2): 229-41
17. McGhee J, Lamm M, Strober W. Mucosal immune responses: an overview. In: Ogra P, ed. *Mucosal Immunology*. San Diego: Academic Press, 1999: 485-506
18. Owen RL. Uptake and transport of intestinal macromolecules and microorganisms by M cells in Peyer's patches—a personal and

- historical perspective. *Semin Immunol* 1999 Jun; 11(3): 157-63
19. Montgomery RK, Mulberg AE, Grand RJ. Development of the human gastrointestinal tract: twenty years of progress. *Gastroenterology* 1999 Mar; 116(3): 702-31
20. Pickard KM, Bremner AR, Gordon JN, MacDonald TT. Microbial-gut interactions in health and disease. Immune responses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004 Apr; 18(2): 271-85
21. Spencer J, Macdonald T. Development of the human mucosal immune system. In: Macdonald T, ed. *Ontogeny of the Intestinal Immune System*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990: 23-50
22. Servin AL. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2004 Oct; 28(4): 405-40
23. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M, Rowland I. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998 Aug; 80 Suppl 1: S147-71
24. Tamime AY, Marshall VM, Robinson RK. Microbiological and technological aspects of milks fermented by bifidobacteria. *J Dairy Res* 1995 Feb; 62(1): 151-87
25. Degushi Y, Morishita T, Mutai M. Comparative studies on synthesis of water soluble vitamins among human species of bifidobacteria. *Agric Biol Chem* 1985; 49(1): 13-9
26. Tamai Y, Yashimitsu N, Watanabe Y, Kuwarbano Y, Nagai S. Effects of milk fermented by culturing with various lactic acid bacteria and a yeast on serum cholesterol level in rats. *J Ferment Bioeng* 1996; 81: 181-2
27. Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Calder PC, Gibson GR, Guarner F, Isolauri E, Pannemans D, et al. PASSCLAIM—gut health and immunity. *Eur J Nutr* 2004 Jun; 43 Suppl 2: II118-73
28. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut* 2002 May; 50 Suppl 3: III54-9
29. Floch MH, Montrose DC. Use of probiotics in humans: an analysis of the literature. *Gastroenterol Clin North Am* 2005 Sep; 34(3): 547-70
30. Bengmark S. Bioecologic control of the gastrointestinal tract: the role of flora and supplemented probiotics and synbiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2005 Sep; 34(3): 413-36
31. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD003048
32. Sarker SA, Sultana S, Fuchs GJ, Alam NH, Azim T, Brussow H, Hammarstrom L. *Lactobacillus paracasei* strain ST11 has no effect on rotavirus but ameliorates the outcome of nonrotavirus diarrhea in children from Bangladesh. *Pediatrics* 2005 Aug; 116(2): e221-8
33. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, Valois SS, Neri DA, Almeida P, Cerqueira CM, Ramos E, Young RJ, Vanderhoof JA.

- Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 Jan; 36(1): 112-5
34. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, Kolacek S, Massar K, Micetic-Turk D, Papadopoulou A, et al. Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 Jan; 30(1): 54-60
 35. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002 Nov; 47(11): 2625-34
 36. Teitelbaum JE. Probiotics and the treatment of infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Mar; 24(3): 267-8
 37. Majamaa H, Isolauri E, Saxelin M, Vesikari T. Lactic acid bacteria in the treatment of acute rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995 Apr; 20(3): 333-8
 38. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002 Jun; 324(7350):1361
 39. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Aug; 16(8): 1461-7
 40. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. *Int Microbiol* 2004 Mar; 7(1): 59-62
 41. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, Bowen KE, Cox JL, Noorani Z, et al. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. *JAMA* 1994 Jun; 271(24): 1913-8
 42. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C. Saccharomyces boulardii protease inhibits the effects of Clostridium difficile toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999 Jan; 67(1): 302-7
 43. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, Brassart D, Verdu E, Herranz M, Felley C, Porta N, Rouvet M, Blum AL, et al. Effect of whey-based culture supernatant of Lactobacillus acidophilus (johnsonii) La1 on Helicobacter pylori infection in humans. *Digestion* 1999; 60(3): 203-9
 44. Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Rivero JL, Sipponen P, Kaufmann M, Bauerfeind P, Wiesel PH, Brassart D, Pfeifer A, Blum AL, et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on Helicobacter pylori gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 Jan; 13(1): 25-9
 45. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori? *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Apr; 23(8): 1077-86
 46. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M, Hammerman C. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates.

- J Pediatr 2005 Aug; 147(2): 192-6
47. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, Oh W. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 2005 Jan; 115(1): 1-4
48. Kitajima H, Sumida Y, Tanaka R, Yuki N, Takayama H, Fujimura M. Early administration of Bifidobacterium breve to preterm infants: randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997 Mar; 76(2): F101-F107
49. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. J Allergy Clin Immunol 1997 Feb; 99(2): 179-85
50. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. Clin Exp Allergy 2000 Nov; 30(11): 1604-10
51. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2001 Apr; 357(9262):1076-9
52. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Valerius NH, Paerregaard A, Michaelsen KF. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. J Pediatr 2004 Nov; 145(5): 612-6
53. Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. Clin Exp Allergy 2005 Dec; 35(12): 1511-20
54. Charng YC, Lin CC, Hsu CH. Inhibition of allergen-induced airway inflammation and hyperreactivity by recombinant lactic-acid bacteria. Vaccine 2006 Aug; 24(33-34): 5931-6
55. Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000 Oct; 31(4): 453-7
56. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, Cummings JH, Walsh SV, O'neil DA, Macfarlane GT. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/ Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. Gut 2005 Feb; 54(2): 242-9
57. Quigley E. The use of probiotics in functional bowel disease. In: Friedman G, ed. Gastroenterology Clinics of North America. Philadelphia: Elsevier, 2005: 533-45
58. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2000 Dec; 95(12): 3503-6
59. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol 2003 Feb; 98(2): 412-9
60. O'Leary C, Quigley EM. Small bowel bacterial overgrowth, celiac disease, and IBS: what are the real associations? Am J Gastroenterol 2003 Apr; 98(4): 720-2
61. Liu Q, Duan ZP, Ha DK, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic

- encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004 May; 39(5): 1441-9
62. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007 Jan; 119(1): e124-30
63. Rafter J. Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *Br J Nutr* 2002 Sep; 88 Suppl 1: S89-94
64. van't Veer P, Dekker JM, Lamers JW, Kok FJ, Schouten EG, Brants HA, Sturmans F, Hermus RJ. Consumption of fermented milk products and breast cancer: a case-control study in The Netherlands. *Cancer Res* 1989 Jul; 49(14): 4020-3
65. Gill H, Cross M. Probiotics and immune function. In: Calder P, Field C, Gill H, eds. *Nutrition and Immunity*. Wallingford, UK: CABI International, 2001: 251-72
66. Morotomi M, Mutai M. In vitro binding of potent mutagenic pyrolysates to intestinal bacteria. *J Natl Cancer Inst* 1986 Jul; 77(1): 195-201
67. Modler HW, McKellar RC, Yaguchi M. Bifidobacteria and bifidogenic factors. *Can Inst Food Sci Technol J* 1990; 23: 29-41
68. Aso Y, Akazan H. Prophylactic effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer. BLP Study Group. *Urol Int* 1992; 49(3): 125-9
69. Aso Y, Akaza H, Kotake T, Tsukamoto T, Imai K, Naito S. Preventive effect of a *Lactobacillus casei* preparation on the recurrence of superficial bladder cancer in a double-blind trial. The BLP Study Group. *Eur Urol* 1995; 27(2): 104-9